

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. März 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/019154 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 67/307**,
69/34

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009117

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. August 2004 (13.08.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 37 885.5 18. August 2003 (18.08.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER CROPSCIENCE AKTIENGE-
SELLSCHAFT** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 50, 40789
Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GÜNTHER, Andreas**
[DE/DE]; Kuckelbergweg 3a, 51069 Köln (DE). **WEIN-
TRITT, Holger** [DE/DE]; Itisweg 9, 40764 Langenfeld
(DE). **BÖHM, Stefan** [DE/DE]; Elisabeth-Langgässer-Str.
34, 51373 Leverkusen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER CROPSCIENCE
AKTIENGESELLSCHAFT**; Law and Patents, Patents
and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING α -FLUOROMALONIC ACID DIALKYL ESTERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON α -FLUOR-MALONSÄUREDIALKYLESTERN

(57) Abstract: The invention relates to a novel advantageous method for producing α -fluoromalonic acid dialkyl esters.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues, vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von α -Fluor-malonsäuredialky-
lestern

WO 2005/019154 A1

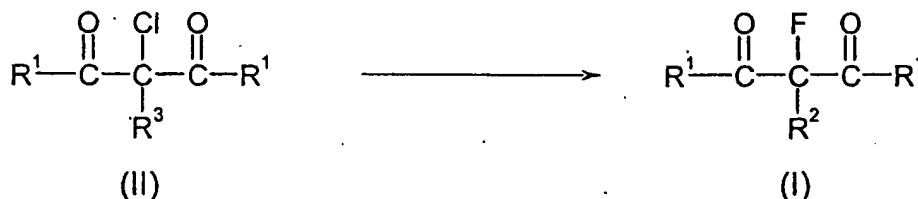
BCS 03 3056-WO

Verfahren zur Herstellung von α -Fluormalonsäuredialkylestern

Die Erfindung betrifft ein neues, vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von α -Fluormalonsäuredialkylestern.

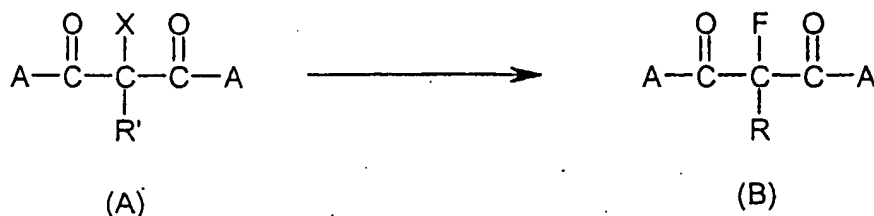
- 5 α -Fluor-malonsäuredialkylester sind Zwischenprodukte, die beispielsweise für die Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin (vgl. EP-A-0 970 057) verwendet werden. 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin ist ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung von Wirkstoffen, die als Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden (vgl. EP-A-0 882 043 und EP-A-0 937 050).

- Es ist bereits bekannt geworden, dass man α -Fluor- β -ketoester der Formel (I) ausgehend von α -Chlor- β -ketoestern der Formel (II) durch Reaktion mit einem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an ein Trialkylamin bei Temperaturen von 103 °C bis 130°C unter Druck erhalten kann.



- Ein wesentlicher Nachteil dieses Verfahrens ist, dass das Arbeiten unter Druck einen erhöhten apparativen Aufwand und besondere sicherheitstechnische Maßnahmen erfordert. Aus diesem Grund ist dieses Verfahren für die großtechnische Anwendung ungeeignet.

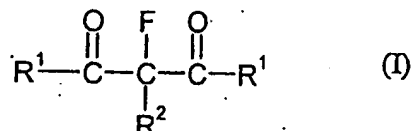
In einem anderen Verfahren (vgl. DE-A-42 37 882) erfolgt die Darstellung von α -Fluor- β -dicarbonylverbindungen der Formel (B) ausgehend von Dicarbonylverbindungen der Formel (A) durch Reaktion mit einem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an ein Trialkylamin bei Temperaturen von 20°C bis 100°C.



Nachteilig ist bei diesem Verfahren im Falle der Herstellung von α -Fluormalonsäuredialkylestern die lange Reaktionszeit, die trotz Anwendung hoher Überschüsse an Fluorwasserstoff und Triethylamin 72 Stunden beträgt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, ein Verfahren zur Herstellung von α -Fluor-malonsäuredialkylestern bereitzustellen, das die Darstellung ohne Anwendung von Überdruck in guten Ausbeuten und kürzeren Reaktionszeiten trotz niedriger Überschüsse an Fluorwasserstoff und Triethylamin ermöglicht, wodurch die Raum-Zeit-Ausbeute verbessert wird. Insbesondere sollte ein Verfahren gefunden werden, das durch den geringeren Verbrauch an Ausgangs-
 5 verbindungen umweltfreundlicher ist.

Es wurde nun gefunden, dass man α -Fluormalonsäuredialkylester der allgemeinen Formel (I),

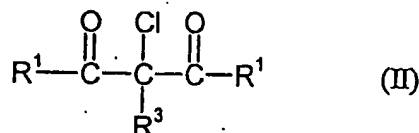


in welcher

10 R^1 für Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht,

erhält, wenn man eine Dicarbonylverbindung der allgemeinen Formel (II),



in welcher

15 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

R^3 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

mit einem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an Triethylamin bei Temperaturen von 103°C bis 115°C umsetzt.

In den Verbindungen der Formel (II) steht R^1 insbesondere für Methoxy oder Ethoxy.

20 In den Verbindungen der Formel (II) steht R^1 besonders bevorzugt für Ethoxy.

In den Verbindungen der Formel (I) steht R^2 insbesondere für Wasserstoff.

Die oben aufgeführten oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Ausgangsverbindungen der Formel (II) als auch entsprechend für die Endprodukte der Formel (I).

Es ist als ausgesprochen überraschend zu bezeichnen, dass beim erfindungsgemäßen Verfahren; das unter Normaldruck und nur mit geringen Überschüssen an Fluorwasserstoff und Triethylamin durchgeführt wird, eine bis zu zehnfach bessere Raum-Zeit-Ausbeute erzielt werden kann. Besonders überraschend ist, dass α -Fluormalonsäuredialkylester in ebenso guten Ausbeuten erhalten werden wie bei den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren, die bei Normaldruck und niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden, da der Fachmann bei höheren Temperaturen eine partielle Zersetzung und folglich niedrigere Ausbeuten erwartet.

Das erfindungsgemäße Verfahren weist eine Reihe von Vorteilen auf. So werden α -Fluormalonsäuredialkylester schon nach einem Bruchteil der Reaktionszeit erhalten, die bei bekannten Verfahren unter Normaldruck üblich ist. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren beträgt die Reaktionszeit 15 Stunden, während bei bekannten Verfahren 72 Stunden Reaktionszeit erforderlich sind (vgl. DE-A 42 37 892). Von besonderer Bedeutung ist, dass eine gute Raum-Zeit-Ausbeute erzielt wird, obwohl die Reaktion bei Normaldruck durchgeführt werden kann. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass trotz der relativ kurzen Reaktionszeit nur geringe Überschüsse an Fluorwasserstoff und Triethylamin nötig sind. Daher ist das neue Verfahren insbesondere für die großtechnische Anwendung gut geeignet.

Die Dicarbonylverbindungen der allgemeinen Formel (II) und alle anderen Ausgangsverbindungen sind gängige Handelsprodukte oder können durch einfache Verfahren aus diesen hergestellt werden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden im Allgemeinen Anlagerungsprodukte von Fluorwasserstoff an Triethylamin verwendet, die pro Mol Triethylamin 1 bis 2 Mole Fluorwasserstoff enthalten, vorzugsweise pro Mol Triethylamin 1,2 bis 1,8 Mole Fluorwasserstoff, besonders bevorzugt 1,4 bis 1,5 Mole.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden im Allgemeinen pro Mol Ausgangsverbindung der Formel (III) 1 bis 4 Mole Triethylamin als Anlagerungsprodukt mit Fluorwasserstoff verwendet, vorzugsweise 1,2 bis 2,5 Mole, besonders bevorzugt 1,4 bis 2 Mole.

Die Anlagerungsprodukte von Fluorwasserstoff an Triethylamin können *in situ* durch Zudosieren von Triethylamin zu flüssigem Fluorwasserstoff hergestellt werden. Alternativ können die

Anlagerungsprodukte von Fluorwasserstoff an Triethylamin *in situ* durch Zudosieren von Fluorwasserstoff zu Triethylamin erhalten werden.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem kleinen Bereich variiert werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen von 103°C
5 bis 115°C, vorzugsweise bei Temperaturen von 105°C bis 110°C.

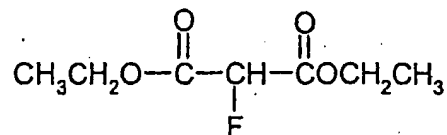
Das erfindungsgemäße Verfahren wird unter Normaldruck durchgeführt. Unter Normaldruck im Sinne der Erfindung werden Drücke von 800 bis 1200 mbar verstanden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man im Allgemeinen wie folgt vor: In einem Reaktionsbehälter wird das Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an Triethylamin
10 vorgelegt. Die Dicarbonylverbindungen der allgemeinen Formel (II) werden sofort oder beim Erwärmen dazudosiert. Dann wird das Reaktionsgemisch auf 105°C bis 110°C erhitzt und nachgerührt. Anschließend wird abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und gegebenenfalls destilliert. Zur besseren Trennung des Produktes vom Wasser kann der einmalige oder mehrmalige Einsatz eines Extraktionsmittels vorteilhaft sein. Beispielfhaft
15 können Xylol, Toluol oder Methylenchlorid verwendet werden.

Vorzugsweise wird bei der Reaktionstemperatur so lange nachgerührt, bis das Ausbeuteoptimum erreicht ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird beispielsweise zur Herstellung von α -Fluormalonsäure-diethylester verwendet, der beispielsweise als Zwischenprodukt für die Herstellung von 4,6-
20 Dichlor-5-fluorpyrimidin (vgl. EP-A-970 057) verwendet werden kann. 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin wird zur Herstellung von Fluor-substituierten Heterocyclen verwendet werden, die beispielsweise biologisch aktiv oder als Zwischenprodukte für Pflanzenschutzmittel von Interesse sind (vgl. N. Ishikawa, J. Fluorine Chem. 1984, 25, 203, oder EP-A 970 057).

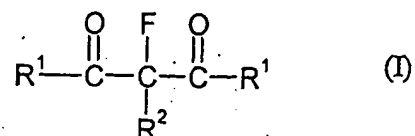
Das nachfolgende Beispiel dient zur Erläuterung der Erfindung. Die Erfindung ist jedoch nicht auf
25 das Beispiel limitiert.

HerstellungsbeispieleBeispiel 1 α -Fluormalonsäurediethylester

- 137 g (0,85 mol) Triethylamin-trishydrofluorid werden vorgelegt. 86 g (0,85 mol) Triethylamin werden bei 80°C zugegeben. Dann werden bei 80°C in 2 Stunden 195 g (1 mol) α -Chlor-malonsäurediethylester zudosiert. Anschließend rührt man 15 Stunden bei Rückfluss (105 bis 110°C) unter Normaldruck nach. Zur Isolierung des Reaktionsproduktes gibt man bei 60°C 200 g Xylol und dann 215 g Wasser zur Reaktionsmischung und trennt dann die Phasen bei 60°C. Die wässrige Phase wird mit 100 g Xylol extrahiert.
- 10 Die beiden organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum destilliert. Die erste Fraktion ist Xylol. Die zweite Fraktion (156 g) enthält α -Fluormalonsäurediethylester mit 96 % Gehalt. Das sind 0,84 mol oder 84 % Ausbeute.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

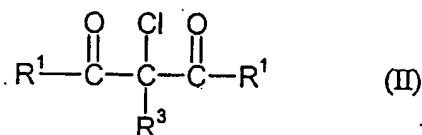


in welcher

- 5 R^1 für Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II),



in welcher

- 10 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

R^3 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

mit einem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an Triethylamin bei Temperaturen von 103°C bis 115°C bei Normaldruck umsetzt.

- 15 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) R^1 für Methoxy oder Ethoxy steht.

3. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass in den Formeln (I) und (II) R^2 und R^3 jeweils für Wasserstoff stehen.

4. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren bei Temperaturen von 105°C bis 110°C durchgeführt wird.

- 20 5. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an Triethylamin pro Mol Triethylamin 1 bis 2 Mole Fluorwasserstoff enthält.

6. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man bezogen auf Verbindungen der Formel (II) 1 bis 4 Mol Triethylamin einsetzt.

